FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIERE
UNIVERSITE PARIS VII

ANNEE 1971

THESE

N° 182

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Anne DELORME

Née le 26 février 1946 à BOULOGNE-BILLANCOURT (92)

Ancienne Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

ETUDE COMPARATIVE DE LA PROPHYLAXIE DU RACHITISME PAR LE 25 HYDROXYCHOLECALCIFEROL ET LE CHOLECALCIFEROL CHEZ LE NOURRISSON NORMAL

Président : M. P. ROYER, Professeur

EDITIONS MEDICALES ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIERE
UNIVERSITE PARIS VII

ANNEE 1971

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Anne DELORME

Née le 26 février 1946 à BOULOGNE-BILLANCOURT (92)

Ancienne Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

ETUDE COMPARATIVE DE LA PROPHYLAXIE DU RACHITISME PAR LE 25 HYDROXYCHOLECALCIFEROL ET LE CHOLECALCIFEROL CHEZ LE NOURRISSON NORMAL

Président : M. P. ROYER, Professeur

EDITIONS MEDICALES EMU ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A la mémoire de mon Grand-Père

Le Professeur Pierre MOCQUOT

A mes Parents.

A la mémoire de mon Grand-Père

Le Professeur Pierre MOCQUOT

A mes Parents.

A Monsieur le Professeur Pierre ROYER

qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse.

A Monsieur le Professeur Pierre ROYER

qui m'a fait l'honneur de présider cette
thèse.

A Monsieur le Professeur Henri MATHIEU

qui a inspiré ma thèse ; sa confiance et son aide attentive m'ont permis de la mener à bien.
Je lui en exprime toute ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Henri MATHIEU

qui a inspiré ma thèse ; sa confiance et
son aide attentive m'ont permis de la me-
ner à bien.
Je lui en exprime toute ma gratitude.

A mes Maîtres d'Externat en Médecine des Hôpitaux de Paris.

Monsieur le Professeur TURIAF
Monsieur le Professeur LAMBLING
Monsieur le Docteur RYCKEWAERT
Monsieur le Professeur MANDE
Monsieur le Professeur ROYER
Monsieur le Docteur SALET
Monsieur le Professeur MATHIEU.

A Madame le Docteur MAGUIN

Médecin Chef de la Protection Maternelle
et Infantile de la Seine.

A Monsieur le Docteur LANVIN

Chef de Service de la Maternité de
l'Hôpital Bretonneau.

A Madame le Docteur CIRIC, à Monsieur le Docteur AUGER

Attachés de Pédiatrie à la Maternité
de l'Hôpital Bretonneau.

PLAN

		Pages
1.	INTRODUCTION	1
2.	LE METABOLISME DE LA VITAMINE D LE 25 HYDROXYCHOLECALCIFEROL	2
3.	ETUDE COMPARATIVE DE LA PROPHYLAXIE DU RACHITISME PAR LE 25 HYDROXYCHOLECALCIFEROL ET LE CHOLECALCIFEROL CHEZ LE NOURRISSON NORMAL	4
	3.1. Matériel et méthodes	4
	3.2. Résultats	9
	3.3. Commentaires	25
4.	CONCLUSION	35
5.	BIBLIOGRAPHIE	

1. INTRODUCTION

Depuis quelques années, de nombreux travaux ont modifié profondément les conceptions sur le métabolisme de la vitamine D.

Des préparations de vitamine D à haute radioactivité spécifique ont été obtenues : leur emploi a permis de détecter les métabolites intermédiaires de la vitamine D, de préciser leur lieu de formation, leur site et mode d'action cellulaires.

C'est ainsi qu'a été isolé le 25 hydroxycholecalciférol, considéré comme la forme active circulante de la vitamine D ; ce métabolite a été synthétisé, testé ; il est déjà employé en thérapeutique humaine.

L'unité internationale d'action biologique du cholécalciférol avait été établie d'après son effet antirachitique chez le rat carencé ; il a été fait de même pour le 25 hydroxycholécalciférol. Ainsi a pu être connu le degré d'équivalence des activités biologiques du 25 hydroxycholécalciférol et du cholécalciférol vis-à-vis du rachitisme du rat.

Cette équivalence n'est pas précisée pour l'enfant normal.

Nous nous proposons d'étudier l'action du 25 hydroxycholécalciférol dans la prévention du rachitisme, chez des nourrissons normaux, d'apprécier une éventuelle toxicité de ce produit. Nous comparerons cette action avec celle obtenue par une dose équivalente en titre d'activité biologique de cholécalciférol.

o
o o

2. LE METABOLISME DE LA VITAMINE D. LE 25 HYDROXYCHOLECALCIFEROL

La vitamine D_3, vitamine naturelle de l'homme, est apportée par l'alimentation ou est fabriquée par la peau sous l'effet d'une photosynthèse.

Le cholecalciférol d'origine exogène doit être absorbé au niveau du jéjunum et de l'iléon par voie lymphatique. Il est ensuite retrouvé ainsi que le cholecalciférol d'origine endogène, dans le plasma, lié à une α_2 globuline (1. 9.).

Une première activation, par une hydroxylation en 25, a lieu dans le foie (29). Le 25 hydroxycholecalciférol est ensuite relâché dans la circulation, transporté par une α globuline ; il subit de nouvelles transformations par hydroxylation.

Deux métabolites di-hydroxylés ont été isolés récemment : le 21-25 di-hydroxycholecalciférol est particulièrement actif sur l'os ; le 1-25 di-hydroxycholecalciférol, dont le lieu de formation est le rein, est actif sur la muqueuse intestinale où il favorise l'absorption intestinale du calcium (19. 35).

A l'échelon cellulaire, les métabolites actifs de la vitamine D se fixent, pour la plus grande partie, au niveau du noyau ; ils contrôleraient un système de synthèse protéique en démasquant l'activité d'une zone spécifique du DNA, et en induisant ainsi la synthèse d'un RNA messager, codant la formation d'un système de transport cellulaire de l'ion calcium. (10. 24. 36).

Le 25 hydroxycholecalciférol a été isolé, puis synthétisé et enfin testé par des expériences in vitro et in vivo. Les premières expériences ont montré que son action sur l'intestin et sur la mobilisation du calcium de l'os, est plus grande et plus rapide que celle de la vitamine D_3 (10).

Il a été établi qu'à doses pondérales identiques, l'activité du 25 hydroxycholecalciférol chez le rat ou le poulet rachitique est d'environ 1,5 fois celle de la vitamine D_3 (5). C'est pourquoi l'on considère que si un milligramme de vitamine D_3 correspond à 40 000 unités internationales, un milligramme de 25 hydroxycholecalciférol correspond à 60 000 unités internationales.

L'utilisation du 25 hydroxycholecalciférol en clinique humaine a porté sur divers états de vitamino-résistance, chez l'adulte et chez l'enfant, un défaut d'hydroxylation aurait pu en effet représenter un facteur pathogénique de certains de ces états (3, 12, 26, 27). L'efficacité du 25 hydroxycholecalciférol est reconnue pour la cure du rachitisme carentiel de l'enfant (3).

Il n'existe pas d'étude de l'effet prophylactique du rachitisme par le 25 hydroxycholecalciférol.

3. ETUDE COMPARATIVE DE LA PROPHYLAXIE DU RACHITISME PAR LE 25 HYDROXYCHOLECALCIFEROL ET LE CHOLECALCIFEROL, CHEZ LE NOURRISSON NORMAL

3.1. Matériel et méthodes

3.1.1. Choix des sujets et répartition en deux groupes

L'étude porte sur 23 nourrissons de race blanche, nés à terme, de poids de naissance égal ou supérieur à 2600 grammes, en bonne santé, sans malformation. Ces nourrissons sont répartis en deux groupes par tirage au sort : 10 seront traités par le cholecalciférol ; 13 seront traités par le 25 hydroxycholecalciférol.

Ces enfants proviennent de la maternité de l'Hôpital Bretonneau et ont été choisis en fonction de la possibilité de leur surveillance ultérieure régulière au centre de Protection Maternelle et Infantile attaché à la maternité.

3.1.2. Doses

Le rapport du Comité de Nutrition des Etats-Unis recommande pour le nourrisson une prise de 400 unités internationales de vitamine D chaque jour (7). STEARNS G. a démontré que cette dose est suffisante pour assurer non seulement la prévention du rachitisme, mais aussi une excellente croissance. La dose maximum critique paraît se situer autour de 1500 unités internationales de vitamine D par jour pour l'enfant normal ; pour cet apport la croissance est moins bonne, l'appétit diminue et bien que le pourcentage de calcium absorbé demeure le même, la quantité de calcium retenu par l'organisme est moins grande (34).

Pour nos nourrissons, nés à l'automne et devant passer tout l'hiver à Paris, nous avons choisi la dose de 600 unités internationales, quotidienne. En effet, la photosynthèse cutanée, source naturelle de vitamine D, est nulle à Paris en hiver ; l'apport alimentaire à cet âge est extrêmement faible ; la supplémentation par des préparations vitaminiques reste le seul moyen d'apport.

La dose de 600 unités internationales de cholecalciférol correspond à 150 microgrammes de produit.

La dose de 25 hydroxycholecalciférol est la même en titre d'activité antirachitique établie chez le rat, soit 600 unités internationales, et donc différente en poids, soit 100 microgrammes de produit.

Ces posologies correspondent à 10 gouttes de la solution huileuse buvable, mise à notre disposition par les laboratoires ROUSSEL.

La dose est donnée en une seule fois, chaque matin, dans un peu de lait.

3.1.3. Régimes alimentaires

Les jeunes mères de nos nourrissons ont reçu des indications de régimes alimentaires équilibrés, progressivement variés, expliqués à chaque consultation selon les normes d'alimentation du nourrisson actuellement bien établies (15).

Quoiqu'adaptés à chaque enfant, les régimes sont assez semblables entre eux.

L'apport quotidien en calcium est de 200 à 600 milligrammes, suivant que le nourrisson est nourri au lait maternel ou au lait sec demi-écrémé

non maternisé (MILUMEL, ALETE, NIDO), dans les deux premiers mois de vie. Pendant cette période, l'apport de phosphore varie de 180 à 400 milligrammes par jour.

Vers 5-6 mois d'âge, l'enfant reçoit une alimentation entièrement diversifiée et du lait de vache entier pasteurisé. L'apport théorique quotidien alimentaire en calcium et phosphore est alors de 600 à 800 milligrammes (32).

3.1.4. Protocole d'étude

L'observation du nouveau-né avant la sortie de la maternité rassemble :

- des renseignements inscrits sur une fiche signalétique :
  nom, prénom, date de naissance
  durée de la gestation
  conditions de l'accouchement et état de l'enfant à la naissance (indice d'Apgar)
  nombre de frères et soeurs
  profession et catégorie sociale des parents

- un examen clinique :
  mesure de la taille
  mesure du poids
  mesure du périmètre cranien
  un examen somatique et neurologique

- un examen biologique :
  le dosage des constantes phospho-calciques sanguines. Le prélèvement est fait le matin, 1 heure à 1 heure 1/2 après un biberon.

Le traitement vitaminique est commencé le lendemain du jour de sortie ; il sera donné de façon quotidienne par la mère.

L'enfant est revu chaque mois à la consultation de Protection Maternelle et Infantile : là, l'examen clinique est répété.

Il comporte :

- l'établissement de la courbe de croissance staturo-pondérale (M. SEMPE & G. PEDRON),
- un examen neurologique et psycho-moteur,
- un examen somatique avec recherche attentive de signes de rachitisme (cranio-tabès, chapelet costal, bourrelet épiphysaire), de signes de tétanie, de signes de surdosage en vitamine D (anorexie, soif, polyurie) (21. 22. 32. 35).

En raison d'accords pris avec la Direction Départementale de la Protection Maternelle et Infantile, aucun examen biologique ni radiologique n'est fait en cours de traitement, sauf en présence d'un quelconque symptôme anormal.

Au 6ème mois, l'examen clinique habituel est complété par un examen radiologique du poignet gauche et par un dosage des constantes phospho-calciques sanguines. Le prélèvement est fait le matin plus d'1 heure 1/2 après le repas.

Un dosage de la calciurie ne peut pas être envisagé dans les conditions de cette étude.

3. 1. 5. Durée de l'étude

L'étude porte sur des nourrissons nés pendant la période mi-octobre 1970 - fin Janvier 1971.

Tous ces enfants ont donc été suivis pendant l'hiver.

Les prélèvements, à la fin du traitement, ont été effectués du début avril à début juin 1971.

3.1.6. Méthodes de dosage

Les méthodes suivantes ont été utilisées :

- le calcium sanguin a été dosé en ultra-micro-méthode, par complexométrie directe en présence de calcéine-thymol-phtaléine (11). Les valeurs normales sont pour le nouveau-né de 6 jours, suivant qu'il est nourri au sein 102 mg/L ∓ 10, ou au lait en poudre demi-écrémé 96 mg/L ∓ 10 (25) ; pour le nourrisson de 1 an, la valeur normale est de 100 mg/L ∓ 5.

- le phosphore sanguin a été mesuré par la méthode colorimétrique de FISKE & SUBBAROW (13). Les valeurs normales sont pour le nouveau-né de 6 jours, suivant qu'il est nourri au sein 64 mg/L $\bar{+}$ 15, ou au lait en poudre demi-écrémé 79 mg/L $\bar{+}$ 15 (25) ; pour le nourrisson de 1 an, la valeur normale est, s'il s'agit d'un garçon de 50 mg/L $\bar{+}$ 15, et s'il s'agit d'une fille de 53 mg/L $\bar{+}$ 15 (16).

- les phosphatases alcalines ont été dosées par la méthode cinétique de BESSEY, LOWRY & BROCK (4). Chez le nourrisson, les normes sont connues en unités BODANSKY ; la conversion de celles-ci en unités internationales enzymatiques donne comme taux normaux : 100 à 360 mU/ml (28).

L'âge osseux a été déterminé d'après l'atlas de GREULICH & PYLE (17).

Il n'a pas pu être fait de densitométrie radiologique.

3.1.7. Etude statistique

L'existence de modifications significatives entre chaque groupe, des

paramètres étudiés avant et après traitement a été recherchée par la méthode de comparaison des deux séries de données appariées par couple (test du t).

Une étude de corrélation à l'intérieur de chaque groupe a été faite.

3.2. Résultats

3.2.1. Effets du cholecalciférol

3.2.1.1. Avant traitement

Le groupe des enfants traités par le cholecalciférol réunit 6 filles et 4 garçons, de race blanche et bien portants, nés à terme.

Le poids de naissance moyen est de 3578 grammes.

La taille de naissance moyenne est de 50 centimètres.

L'examen clinique de ces nouveaux-nés est normal. Deux enfants (n° 3 & n° 5) sont trouvés trémulents, mais leur calcémie est normale.

L'examen biologique pratiqué du 6ème au 9ème jour de vie (moyenne 6,9) montre (tableau I) :

calcémie : moyenne 99,90 mg/L
écart type 3,21
erreur standard de la moyenne 1,01

phosphatémie : moyenne 67,33 mg/L
écart type 10,84
erreur standard de la moyenne 4,42

phosphatases alcalines : moyenne 207,10 mU/ml
écart type 93,32
erreur standard de la moyenne 29,51

TABLEAU I

N°	NOM	Taille naissance cm	Poids naissance grammes	Age jours	Calcémie mg/L	Phosphatémie mg/L	Phosphatases alcalines mU/ml
1	ALE... ♀	50	3400(M)	6	95		164
2	CAN... ♀	50,5	3430(M)	6	102	60	185
3	CER... ♂	50	3980(+1 σ)	8	100	75	191
4	DOV... ♀	49	3080(M)	6	104		119
5	DIO... ♂	52	4480(+2 σ)	6	95	58	245
6	KNO... ♀	49	3180(-0,5 σ)	7	103	80	106
7	LEM... ♀	52	3610(+0,5 σ)	6	101		430
8	MER... ♂	49	3580(M)	6	97	76	206
9	SAI ... ♂	53	3980(+1,5 σ)	9	100	55	270
10	ZEN... ♀	51	3060(M)	9	102		155
	Moyenne	50	3578	6,9	99,90	67,33	207,10
	Variance				10,32	117,47	8708,99
	Ecart type				3,21	10,84	93,32
	E. S. M.				1,01	4,42	29,51

Résultats des dosages pratiqués dans le sérum pour les enfants du groupe vitamine D_3, avant traitement.

Le traitement a été entrepris le lendemain de la sortie de maternité, soit du 8ème au 15ème jour de vie (moyenne 10, 9).

3. 2. 1. 2. Evolution sous traitement

La croissance staturo-pondérale de chaque enfant se fait de manière satisfaisante. A l'arrêt du traitement, tous ont une taille égale ou supérieure à la moyenne. Seul l'enfant n° 10 a un gain pondéral momentanément ralenti, expliqué par des infections oto-rhino-pharyngées répétées.

L'examen psychomoteur et neurologique montre un développement satisfaisant.

L'examen somatique reste normal. Il n'est pas noté de signe de rachitisme. Un cranio-tabès a été trouvé chez l'enfant n° 2 à l'âge de 2 mois, mais à cet âge, il ne peut être témoin d'une carence en vitamine D (21).

Huit enfants n'ont eu aucun signe de tétanie. L'enfant n° 5, manifestant déjà une hyperexitabilité neuromusculaire à la naissance alors que la calcémie était à 95 mg/L, continue à avoir des trémulations de la mâchoire inférieure pendant deux mois, le signe de CHVOSTEK est positif. Il n'a pas été jugé utile de doser à nouveau la calcémie pendant cette période : ces signes ont disparu spontanément.

L'enfant n° 6, régulièrement suivi, a été atteint de trémulations à l'âge de 3 mois ; la calcémie dosée à ce moment est à 85 mg/L ; la radio du poignet est normale, ne montrant aucun signe de rachitisme débutant. On prescrit un supplément de calcium par voie orale et du Stérogyl ; l'observation est retirée de l'étude statistique (tableau II).

Les examens radiologiques et biologiques terminaux ont été pratiqués pour les neuf autres enfants entre le 150ème et le 189ème jour de vie (moyenne 170, 9).

TABLEAU II

N°	NOM	Age mois	Taille cm	Poids g	Périm. crânien cm	Examen neurologique	S. de rachitisme	S. de tétanie	S. de surdosage	Radio poignet	Points d'ossification	Age osseux
1	ALE ♀	6	66(+0,5 σ)	8600(+2 σ)	44	Tenue assise stable Angle poplité 180°	-	-	-	N	grand os os crochu	6mois
2	CAN ♀	5	66(+1,5 σ)	7100(+1 σ)		Position assise Tête droite Angle poplité 130°	Cranio-tabès depuis âge de 2 mois	-	-	N	grand os os crochu	6mois
3	CER ♂	5	66(+0,5 σ)	7600(+1 σ)		Position assise Tête droite Angle poplité 150°	-	-	-	N	grand os	3mois
4	DOU ♀	6	66(+0,5 σ)	7000(M)	44	Position assise Tronc droit Angle poplité 180°	-	-	-	N	grand os os crochu	6mois
5	DIO ♂	6	71(+2 σ)	8400(+1 σ)	45	Position assise Tête droite Angle poplité 180°	-	-	-	N	grand os os crochu	6mois

TABLEAU II (suite)

N°	NOM	Age mois	Taille cm	Poids g	Périm. crânien cm	Examen neurologique	S. de rachitisme	S. de tétanie	S. de surdosage	Radio poignet	Points d'ossification	Age osseux
6	KNO ♀	3	60(M)	5900(+1 σ)	41	Tenue tête stable	-	trémulation	-	N	grand os os crochu	3mois
7	LEM ♀	6	68(+2 σ)	8100(+2 σ)	43	Position assise Tronc droit Angle poplité 180°	-	-	-	N	grand os os crochu	6mois
8	MER ♂	51/2	64(-0,5 σ)	7100(M)	44	Position assise Tronc droit Angle poplité 160°	-	-	-	N	grand os os crochu	3mois
9	SAI ♂	6	71(+2 σ)	9100(+2 σ)	44	Position assise Tronc droit Angle poplité 160°	-	-	-	N	grand os os crochu	6mois
10	ZEN ♀	5	65(+1 σ)	5900(-1 σ)	43	Position assise Tête droite Angle poplité 180°	-	-	-	N	grand os os crochu	6mois

Résultats cliniques et radiologiques après traitement par le cholecalciférol.

TABLEAU III

N°	NOM	Age jours	Calcémie mg/L	Phosphatémie mg/L	Phosphatases alcalines mU/ml
1	ALE... ♀	182	103	54	550
2	CAN... ♀	151	103	70	350
3	CER... ♂	146	103	56	485
4	DOV... ♀	180	101	70	430
5	DIO... ♂	189	101	63	350
7	LEM... ♀	183	102	49	680
8	MER... ♂	169	101	65	520
9	SAI... ♂	178	106	71	672
10	ZEN... ♀	160	101	63	540
	Moyenne	170,89	102,33	62,33	508,55
	Variance		2,75	61,00	14493,78
	Ecart type		1,66	7,81	120,39
	E. s. m.		0,55	2,60	40,13

Résultats des dosages pratiqués dans le sérum après traitement par le cholecalciférol.

Les résultats sont les suivants (tableau III) :

calcémie : moyenne 102,33 mg/L
écart type 1,66
erreur standard de la moyenne 0,55
phosphatémie : moyenne 62,33 mg/L
écart type 7,81
erreur standard de la moyenne 2,60
phosphatases alcalines : moyenne 508,55 mU/ml
écart type 120,39
erreur standard de la moyenne 40,13

La radiographie du poignet de ces enfants est normale ; il n'y a pas de signe de rachitisme ; la densité osseuse paraît normale. L'âge osseux est en accord avec l'âge chronologique.

3.2.2. Effets du 25 hydroxycholecalciférol

3.2.2.1. Avant traitement

Le groupe des enfants traités par le 25 hydroxycholecalciférol rassemble 7 filles et 6 garçons, de race blanche, bien portants, nés à terme.

Le poids de naissance moyen est de 3203 grammes.

La taille de naissance moyenne est de 49 centimètres.

L'examen clinique de ces nouveaux-nés est normal.

Trois enfants (n° 2, n° 8 & n° 10) manifestent une hyperexitabilité neuro-musculaire, mais leur calcémie est normale.

L'examen biologique, pratiqué entre le 4ème et le 8ème jour de vie (moyenne 6,3) montre : (tableau IV)

calcémie : moyenne 96,38 mg/l

écart type 5,30

erreur standard de la moyenne 1,46

phosphatémie : moyenne 56,11 mg/L

écart type 11,02

erreur standard de la moyenne 3,67

phosphatases alcalines : moyenne 211,54 mU/ml

écart type 51,56

erreur standard de la moyenne 15,54

Le traitement a été commencé du 9ème au 12ème jour de vie (moyenne 10,2).

3.2.2.2. Evolution sous traitement

La croissance staturo-pondérale se fait de manière satisfaisante pour chaque enfant. A l'arrêt du traitement, tous ont poids et taille égaux ou supérieurs à la moyenne, sauf l'enfant n° 8 qui est à - 1 σ , mais il a eu une croissance accélérée, puisqu'il était né à - 2 σ en taille et poids (à la limite inférieure de nos conditions de choix).

L'examen somatique est normal. La tension artérielle prise chaque fois que les conditions de consultation le permettaient, est inférieure à 10 de maxima ; l'auscultation cardiaque reste normale. Le comportement psychomoteur et l'examen neurologique sont normaux.

Il n'est pas noté de signe de rachitisme ; il n'est pas noté de signe de tétanie.

TABLEAU IV

N°	NOM	Taille naissance cm	Poids naissance grammes	Age jours	Calcémie mg/L	Phosphatémie mg/L	Phosphatases alcalines mU/ml
1	BAI... ♀	49	3480(+0,5 ♂)	7	98		
2	BAU... ♂	47	2860(-1 ♂)	6	97	58	191
3	BER... ♀	47	3030(-0,5 ♂)	6	103		300
4	GRE... ♂	51	3210(M)	8	97	44	109
5	GAI... ♂	52	3600(M)	4	100	53	200
6	KUC... ♀	50	3230(M)	8	91		206
7	ORE... ♀	49	2960(-1 ♂)	4	93	78	218
8	PAI... ♂	46	2800(-1,5 ♂)	9	89	65	
9	PEN... ♀	50	3230(M)	6	100		218
10	BIM... ♂	48	2950(-1 ♂)	7	100	50	245
11	FER... ♀	52	3460(M)	6	100	42	160
12	POU... ♀	49	3720(+1 ♂)	5	101	55	207
13	MAI... ♂	49	2930(-1,5 ♂)	6	85	60	273
	Moyenne	49	3203	6,3	96,38	56,11	211,54
	Variance				28,09	121,36	2658,27
	Ecart type				5,30	11,02	51,56
	E. s. m.				1,46	3,67	15,54

Résultats des dosages pratiqués dans le sérum avant traitement par le 25 hydroxycholecalciférol.

Pour deux enfants (n° 4 & n° 11) sont signalés des signes de surdosage : l'un est plus agité que de coutume, réclame un supplément d'eau de 150 à 200 cc par jour ; l'autre boit aussi 100 à 150 cc d'eau environ en supplément dans la journée (tableau V).

Les examens biologiques et radiologiques terminaux donnent les résultats suivants (tableau VI).

L'enfant n° 13 a été hospitalisé à l'âge de 1 mois 1/2 pour fièvre ; la calcémie faite à l'admission est à 101 mg/L, cette valeur n'entre pas dans les calculs statistiques.

Trois enfants (n° 10, n° 11 & n° 12) ont été prélevés vers l'âge de 4 mois 1/2 et seront considérés à part.

Neuf enfants sont prélevés entre leur 160ème et 180ème jour de vie (moyenne 170, 78).

Les résultats donnent :

calcémie : moyenne 106, 55 mg/L
écart type 4, 36
erreur standard de la moyenne 1, 45

phosphatémie : moyenne 64, 22 mg/L
écart type 7, 71
erreur standard de la moyenne 2, 57

phosphatases alcalines : moyenne 453, 67 mU/ml
écart type 124, 09
erreur standard de la moyenne 41, 36

Rappelons que pour ces neuf enfants, le calcul de la moyenne de leur

Il s'agit d'une étude de cas portant sur 1 mois 1/2 pour deux ;

Trois enfants (n° 16, n° 11 et n° 19) ont été prélevés vers 3½ de

Mort subite : nourrisson 106,05 mg/L.

Autre type 1,00

Autre traitement de la moyenne 3,49

Hémoglobine : moyenne 64,82 mg/L.

Sexe type 3,11

Autre type du 5,17

Hémoglobine mère/fœtus : moyenne 187,7 mg/mL

Sexe type = 1864,70

Autre traitement 41,30

Il s'agit d'une étude de cas. Le prélèvement de la première de leur

TABLEAU V

N°	NOM	Age mois	Taille cm	Poids g	Périm. crânien cm	Examen neurologique	S. de rachitisme	S. de tétanie	S. de surdosage	Radio poignet	Points d'ossification	Age osseux
1	BAI ♀	6	67(+1 σ)	7900(+1 σ)	43	Position assise Tronc droit Angle poplité 180°	-	-	-	N	grand os	3mois
2	BAU ♂	5 1/2	66(M)	7400(M)	44	Position assise Tête droite Angle poplité 180°	-	-	-	N	0	<3mois
3	BER ♀	6	66(+1 σ)	8300(+1,5σ)	44	Position assise Tronc droit Angle poplité 180°	-	-	-	N	grand os os crochu	3mois
4	GRE ♂	6	67(M)	8100(M)	45	Tenue assise stable Angle poplité 180°	-	-	soif agitation	N	grand os os crochu point radial	>9mois

TABLEAU V (suite)

N°	NOM	Age mois	Taille cm	Poids g	Périm. crânien cm	Examen neurologique	S. de rachitisme	S. de tétanie	S. de surdosage	Radio poignet	Points d'ossification	Age osseux
5	GAI ♂	5	65(+0,5 σ)	7700(+1 σ)	44	Position assise Tronc droit Angle poplité 180°	-	-	-	N	grand os	6mois
6	KUC ♀	6	67(+1 σ)	7600(+1 σ)	44	Position assise Tête droite Angle poplité 180°	-	-	-	N	grand os os crochu	6mois
7	ORE ♀	5	62(-0,5 σ)	7000(M)	42	Position assise Tête droite Angle poplité 160°	-	-	-	N	0	<3mois
8	PAI ♂	51/2	64(-1 σ)	6100(-1,5σ)	44	Position assise Tête droite Angle poplité 160°	-	-	-	N	grand os os crochu	3mois

TABLEAU V (suite)

N°	NOM	Age mois	Taille cm	Poids g	Périm. crânien cm	Examen neurologique	S. de rachitisme	S. de tétanie	S. de surdosage	Radio poignet	Points d'ossification	Age osseux
9	PEN ♀	51/2	64(M)	6200(-1 σ)	43	Position assise Tête droite Angle poplité 160°	-	-	-	N	grand os os crochu	3mois
10	BIM ♂	41/2	66(+1 σ)	6700(M)	43,5	Position assise Tête droite Angle poplité 180°	-	-	-	N	grand os os crochu	3mois
11	FER ♀	41/2	67(+1 σ)	6800(+1 σ)	43	Position assise Tête droite Angle poplité 140°	-	-	soif	N	grand os os crochu	6mois
12	POU ♀	41/2	65(+1 σ)	6800(+1 σ)	42	Tenue tête stable Angle poplité 160°	-	-	-	N	grand os os crochu	6mois

Résultats cliniques et radiologiques après traitement par le 25 hydroxycholecalciférol.

TABLEAU VI

N°	NOM	Age jours	Calcémie mg/L	Phosphatémie mg/L	Phosphatases alcalines mU/ml
1	BAI... ♀	179	113	57	490
2	BAU... ♂	162	103	67	430
3	BER... ♀	178	107	69	680
4	GRE... ♂	178	111	49	360
5	GAI... ♂	160	108	61	390
6	KUC... ♀	181	110	63	350
7	ORE... ♀	161	105	71	330
8	PAI... ♂	170	101	67	425
9	PEN... ♀	168	101	74	628
	Moyenne	170,78	106,55	64,22	453,67
	Variance		19,03	59,44	15398,50
	Ecart type		4,36	7,71	124,09
	E.s.m.		1,45	2,57	41,36

Résultats des dosages pratiqués dans le sérum après traitement par le 25 hydroxycholecalciférol.

calcémie au 6ème jour de vie donne 96,44 mg/L avec une variance de 21,03 et un écart type de 4,59.

Les radiographies de ces enfants sont normales, ne montrant aucun signe de rachitisme, ni de densification métaphysaire. La densité osseuse paraît normale. L'âge osseux est en accord avec l'âge chronologique ; cependant deux enfants sont à la limite inférieure de la normale (n° 2 & n° 7 ont un âge osseux inférieur à 3 mois pour 5 mois d'âge chronologique), et un enfant n° 4, a un âge osseux de 12 mois pour 6 mois d'âge chronologique.

Dans la crainte de prolonger une hypercalcémie, les trois derniers enfants à prélever et à radiographier l'ont été à l'âge de 4 mois 1/2; les radiographies sont strictement normales, les résultats des examens biologiques sont ceux ci-dessous :

NOM	Age jours	Calcémie mg/L	Phosphatémie mg/L	Phosphatases alcalines mU/ml
POU	137	109	67	680
BIM	141	107	61	540
FER	136	114	72	520

Au total, sur 13 enfants ayant reçu du 25 hydroxycholecalciférol :

1 a une calcémie normale à l'âge de 1 mois 1/2

3 ont une calcémie comprise dans les limites de la normale, après 5 à 6 mois de traitement

9 ont une calcémie égale ou supérieure à 105 mg/L, la valeur la plus élevée est 114 mg/L.

Les enfants atteints d'hypercalcémie continuent d'être surveillés, après arrêt du 25 hydroxycholecalciférol ; ils ne reçoivent aucune supplémentation en vitamine D ; leur régime alimentaire n'est pas appauvri en calcium.

La vitesse de croissance staturo-pondérale reste la même qu'antérieurement. L'examen clinique est normal.

L'évolution biologique est variable d'un enfant à l'autre (fig. 1) :

- 20 jours après le premier prélèvement, trois calcémies sont normalisées (n° 3, n° 7 & n° 10).
- 50 jours après le premier prélèvement, deux calcémies sont normalisées (n° 4 & n° 6).
- plus de 100 jours après l'arrêt du traitement par le 25 hydroxycholecalciférol, trois calcémies restent élevées (n° 1, n° 5 & n° 11).
- la calcémie de l'enfant n° 12 n'a pas pu être dosée après arrêt du traitement par le 25 hydroxycholecalciférol.

3. 2. 3. Comparaison des deux groupes

(tableaux VII & VIII. Figures 2 - 3 - 4)

Avant traitement, les deux groupes considérés ne diffèrent pas significativement quant aux valeurs des trois variables considérées.

Après traitement, la moyenne des calcémies du groupe soumis au 25 hydroxycholecalciférol est significativement plus élevée, pour un risque inférieur à 2 %, que celle des calcémies du groupe soumis au cholecalciférol (tableau IX).

Dans le groupe cholecalciférol, la variance des taux initiaux de calcium sérique est 10, 32, le coefficient de variation est de 3, 2 %. Après traitement, la variance n'est plus que de 2, 75 ; le coefficient de variation a diminué de moitié, il est à 1, 2 %.

Dans le groupe 25 hydroxycholecalciférol, la variance des taux initiaux de calcémie est 21, 03 ; le coefficient de variation est 4, 7 %. Après traitement, la variance reste élevée à 19, 03 ; le coefficient de variation est 4 %, n'ayant diminué que de 15 %.

L'étude des corrélations montre qu'il y a corrélation entre l'accroissement en valeur absolue de la calcémie et la valeur de la calcémie avant traitement.

Pour le groupe cholecalciférol, le calcul du coefficient de régression donne :

r = - 0, 769, pour un degré de liberté 7, au risque de 5 %

l'équation de la droite de régression est y = 64, 593 - 0, 612 x (fig. 5)

Pour le groupe 25 hydroxycholecalciférol, le calcul du coefficient de régression donne :

r = - 0, 681, pour un degré de liberté 11, au risque de 5 %

l'équation de la droite de régression est y = 71, 523 - 0, 630 x (fig. 6).

3. 3. Commentaires

Nos commentaires se divisent en trois parties :

- la première porte sur la prévention du rachitisme par le cholecalciférol,
- la deuxième sur la prévention du rachitisme par le 25 hydroxycholecalciférol,
- la dernière sur la valeur des constantes phosphocalciques sanguines.

3. 3. 1.

L'étude du groupe des enfants traités par le choléchalciférol montre que la dose de 600 unités internationales par jour convient à la plupart des nour-

TABLEAU VII

						A LA FIN DU TRAITEMENT			
N°	NOM	Age jrs	Calcémie mg/L	Phospha-témie mg/L	Phosphat. alcalines mU/ml	Age jrs	Calcémie mg/L	Phospha-témie mg/L	Phosphat. alcalines mU/ml
1	ALE.. ♀	6	95		164	182	103	54	550
2	CAN.. ♀	6	102	60	185	151	103	70 legt hémolysée	350
3	CER.. ♂	8	100	75	191	146	103	56	485
4	DOU.. ♀	6	104		119	180	101	70 legt hémolysée	430
5	DIO.. ♂	6	95	58	245	189	101	63	350
6	KNO.. ♀	7	103	80	106	94	85		
7	LEM.. ♀	6	101		430	183	102	49	680
8	MER.. ♂	6	97	76	206	169	101	65	520
9	SAI.. ♂	9	100	55	270	178	106	71	672
10	ZEN.. ♀	9	102		155	160	101	63	540

Résultats des dosages pratiqués dans le sérum avant et après traitement par le cholecalciférol.

TABLEAU VIII

					A LA FIN DU TRAITEMENT				APRES ARRET DU TRAITEMENT					
NOM	Age jrs	Calcémie mg/L	Phosphatémie mg/L	Phosphat. alcalines mU/ml	Age jrs	Calcémie mg/L	Phosphatémie mg/L	Phosphat. alcalines mU/ml	Age jrs	Calcémie mg/L	Age jrs	Calcémie mg/L	Age jrs	Calcémie mg/L
BAI.. ♀	7	98			179	113	57	490	198	113	233	111	268	117
BAU.. ♂	6	97	58	191	162	103	67	430						
BER.. ♀	6	103		300	178	107	69	680	196	100				
GRE.. ♂	8	97	44	109	178	111	49	360	197	109	238	101		
GAI.. ♂	4	100	53	200	160	108	61	390	203	113	272	107		
KUC.. ♀	8	91		206	181	110	63	350	220	99				
ORE.. ♀	4	93	78	218	161	105	71	330	180	94				
PAI.. ♂	9	89	65		170	101	67	425						
PEN.. ♀	6	100		218	168	101	74	628						
BIM.. ♂	7	100	50	245	141	107	61	540	166	101				
FER.. ♀	6	100	42	160	136	114	72	520	155	118	180	114	259	110
MAI.. ♂	6	85	60	273	50	101								
POU.. ♀	5	101	55	207	137	109	67	680						

Résultats des dosages pratiqués dans le sérum avant et après traitement et après arrêt du traitement par le 25 hydroxycholecalciférol.

TABLEAU IX

	Calcémie		Phosphatémie		Phosphatases alcalines	
	25 HCC	Vit. D_3	25 HCC	Vit. D_3	25 HCC	Vit. D_3
DOSAGE AVANT TRAITEMENT						
Moyenne	96,38	99,90	56,11	67,33	211,54	207,10
± Ecart type	± 5,30	± 3,21	± 11,01	± 10,84	± 51,56	± 93,32
t	1,847 N.S.		1,941 N.S.		0,133 N.S.	
DOSAGE A LA FIN DU TRAITEMENT						
Moyenne	106,55	102,33	64,22	62,33	453,67	508,55
± Ecart type	± 4,36	± 1,66	± 7,71	± 7,81	± 124,09	± 120,39
t	2,714 p < 0,02		0,516 N.S.		0,949 N.S.	

Test du t entre les variables des deux groupes avant et après traitement.

N.S. : non significatif

rissons, en les protégeant de façon efficace contre le rachitisme, en leur assurant une croissance staturo-pondérale satisfaisante.

Mais un enfant âgé de 3 mois a eu un accès de trémulations, avec une calcémie à 85 mg/L. Pour ce cas, deux hypothèses peuvent être envisagées :

- la première est que la prescription de cholecalciférol n'a pas été appliquée et la calcémie basse est alors la marque d'une carence en vitamine D (20) ;

- la seconde est que l'enfant ayant bien reçu 600 unités internationales de cholecalciférol par jour, cette dose se révèle insuffisante pour certains nourrissons ; ce cas témoigne alors du problème des différences de sensibilité individuelle à la vitamine D (33).

3.3.2.

L'étude du groupe des enfants traités par le 25 hydroxycholecalciférol montre que la dose de 600 unités internationales par jour, assure une bonne protection contre le rachitisme ; mais cette dose provoque des hypercalcémies.

3.3.2.1.

La possibilité de provoquer des hypercalcémies lors du traitement par le 25 hydroxycholecalciférol n'a pas été signalée jusqu'à maintenant. Elle n'avait pas été mise en évidence par S. BALSAN, au cours de son étude sur les effets biologiques d'une dose unique choisie à 0,266 mg (soit 16 000 unités internationales) de 25 hydroxycholecalciférol, donnée per os à 5 enfants normaux âgés de 4 ans 1/2 à 5 ans 1/2. Pour cette dose, les résultats montraient une augmentation transitoire de la calcémie, ne dépassant pas les limites de la valeur normale, et une augmentation durant au moins huit jours de la calciurie, ne dépassant pas non plus la valeur normale (2).

3.3.2.2.

L'hypercalcémie mise en évidence par notre étude possède les caractères suivants :

- l'hypercalcémie est inconstante (trois enfants ont une calcémie normale après 5 mois 1/2 de traitement) ; elle atteint un niveau variable pour chaque individu, mais reste modérée (la valeur la plus haute à la fin du traitement est 114 mg/L).

- nous ne pouvons pas connaître la date de début de l'hypercalcémie, mais notons que les trois enfants prélevés à l'âge de 4 mois 1/2 ont une hypercalcémie. La calcémie de l'enfant prélevé à l'âge de 1 mois 1/2 est normale.

- l'hypercalcémie est latente cliniquement chez la plupart des enfants : deux fois seulement, une soif anormale a été signalée, une fois une agitation, d'ailleurs transitoire, a été notée. Le plus souvent, l'hypercalcémie a été découverte par les dosages systématiques.

- l'hypercalcémie se prolonge après l'arrêt du traitement par le 25 hydroxycholecalciférol, de façon durable, quoique très variable, d'un enfant à l'autre (de vingt jours à près de trois mois). Ceci pose le problème de la durée d'action du 25 hydroxycholécalciférol ; jusqu'ici, il était admis que le 25 hydroxycholecalciférol avait une demi-vie courte :

. PAK C., ayant traité des adultes atteints d'hypoparathyroïdie, suppose que la demi-vie biologique du 25 hydroxycholecalciférol est très courte, puisque la calciurie revient trois jours après l'arrêt du traitement à son taux initial (26).

. Pour cette raison, BALSAN S. admet comme avantage thérapeutique du 25 hydroxycholecalciférol par rapport au cholecalciférol dans les rachitismes vitamino-résistants de l'enfant, une absence d'effet cumulatif permettant de remédier vite à tout surdosage (3).

Nous rappellerons que dans les cas d'hypercalcémies dues à une hypersensibilité de certains nourrissons à des doses subnormales de vitamine D,

le retour de la calcémie à la normale demande deux à six semaines lorsque le régime est appauvri en calcium (32).

Bien que la demi-vie du 25 hydroxycholecalciférol soit plus courte (12 heures), que celle du cholecalciférol (20 à 30 heures) (1), le 25 hydroxycholecalciférol pris de façon répétée et prolongée, provoque une hypercalcémie durable. Ceci peut suggérer que ce composé ou ses métabolites actifs sont stockés dans l'organisme, les apports successifs permettent ainsi un effet cumulatif.

- L'hypercalcémie est somme toute bénigne n'ayant aucune conséquence sur la croissance staturo-pondérale, ni sur le développement psycho-moteur ; l'examen cardio-vasculaire clinique est normal. Elle s'accompagne de valeurs de phosphatémie et de phosphatases alcalines sériques normales, ne différant pas significativement de celles du groupe d'enfants traités par le cholécalciférol. Les images radiologiques osseuses sont normales.

3. 3. 2. 3.

Pour quelles raisons, la dose de 25 hydroxycholecalciférol choisie identique en titre d'activité anti-rachitique chez le rat à celle du cholecalciférol, donne-t-elle une hypercalcémie ?

Deux hypothèses peuvent être faites à ce sujet :

- la première est que la correspondance établie chez le rat entre poids de produit et activité biologique du 25 hydroxycholecalciférol ne vaut pas pour l'enfant normal.

- la deuxième est que le mécanisme régulateur empêchant l'hypercalcémie dans le cas du cholecalciférol n'intervient plus dans le cas du 25 hydroxycholecalciférol. Il est très probable que des mécanismes de feed-back contrôlent le taux d'hydroxylation hépatique du cholecalciférol. DE LUCA M. F. & HORSTING M, suggèrent que la production du 25 hydroxycholecalciférol par les cellules hépatiques est soumise à une régulation par feed-back, à partir du taux de

25 hydroxycholecalciférol circulant ; c'est pourquoi ce métabolite est appelé la forme hormonale du cholecalciférol (18).

CUISINIER P. & MATHIEU H., étudiant l'effet d'une dose pharmacologique de cholecalciférol et de 25 hydroxycholecalciférol sur deux groupes de rats thyroparathyroïdectomisés, insistent sur le fait qu'une corrélation inverse unit la calcémie initiale et son accroissement après l'injection de cholecalciférol et qu'à l'inverse aucune corrélation n'existe entre ces données après l'injection de 25 hydroxycholecalciférol. Ils supposent l'existence d'un mécanisme de régulation contrôlant le taux du 25 hydroxycholecalciférol circulant dans lequel le taux de calcium sanguin pourrait jouer un rôle (8).

Si nous examinons les résultats statistiques de notre étude, nous voyons que pour le groupe des enfants traités par le cholecalciférol, la dispersion des valeurs au départ est réduite de moitié après 5 à 6 mois de traitement ; une bonne corrélation inverse unit la calcémie initiale à l'accroissement en valeur absolue de la calcémie à la fin du traitement.

Autrement dit, le cholecalciférol a une action normocalcémiante et, quelles que soient les valeurs des calcémies au départ, le traitement par le cholecalciférol semble avoir pour effet de rassembler les valeurs et de les maintenir avec une très faible dispersion autour de la moyenne.

Pour le groupe traité par le 25 hydroxycholecalciférol, la dispersion des valeurs au départ ne diminue que de 15 % après traitement ; il existe aussi une corrélation inverse entre la calcémie initiale et l'accroissement en valeur absolue de la calcémie après traitement, mais elle est moins bonne que pour le groupe traité par le cholecalciférol. Le 25 hydroxycholecalciférol a un effet hypercalcémiant ; de plus, il ne provoque pas de convergence des valeurs de calcémie autour de la moyenne ; la dispersion reste grande. Nos résultats diffèrent

de ceux de P. CUISINIER & H. MATHIEU par le fait que nous trouvons une corrélation entre la calcémie initiale et son accroissement après traitement par le 25 hydroxycholecalciférol ; mais, nous devons souligner que la dose que nous avons prescrite n'est pas une dose pharmacologique et que surtout, le système de régulation du métabolisme calcique des nourrissons est intact, alors que les rats sont thyroparathyroïdectomisés.(23).

Bien que le problème du mécanisme physiologique de l'hypercalcémie induite par le 25 hydroxycholecalciférol ne puisse être abordé dans les limites de cette étude, ces résultats doivent inciter à la prudence lors de l'utilisation thérapeutique du 25 hydroxycholecalciférol.

3. 3. 3.

Le dernier commentaire porte sur les valeurs des constantes phosphocalciques sanguines.

Quel que soit le traitement qu'il ait reçu, chaque enfant a une croissance staturale normale, et aucun n'a de rachitisme, excepté celui atteint d'hypocalcémie.

Les valeurs des calcémies et des phosphatémies du groupe traité par le cholecalciférol et les valeurs des phosphatémies du groupe traité par le 25 hydroxycholecalciférol sont situées dans les limites normales.

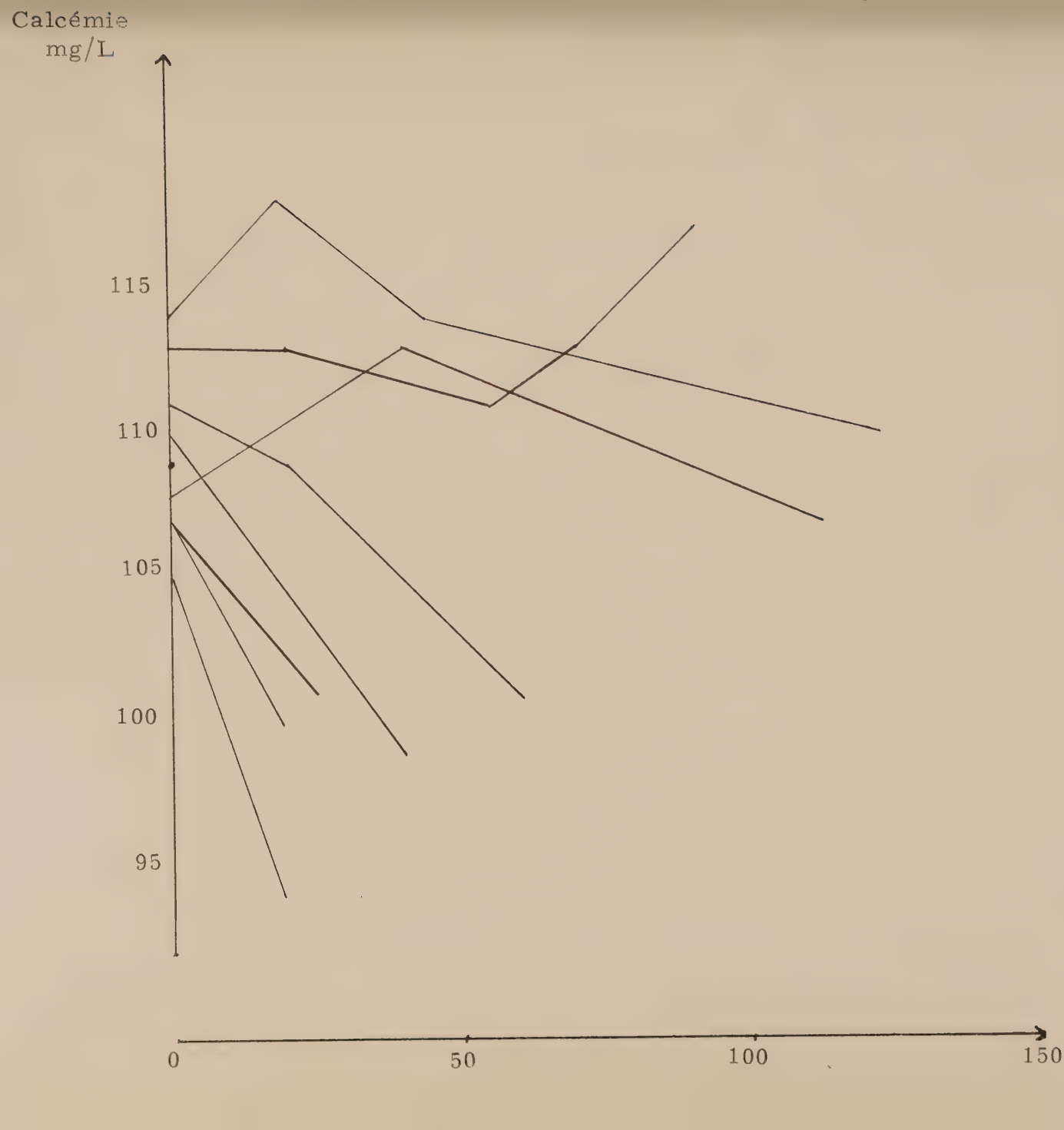
Seul, le taux des phosphatases alcalines sériques est plus élevé que la valeur habituellement retenue pour normale, calculée d'après la correspondance théorique avec les unités BODANSKY ; ce phénomène étant commun aux deux groupes, nous amène à remettre en question le chiffre de la limite supérieure du taux des phosphatases alcalines sériques chez le nourrisson, lorsqu'il est exprimé en unités internationales.

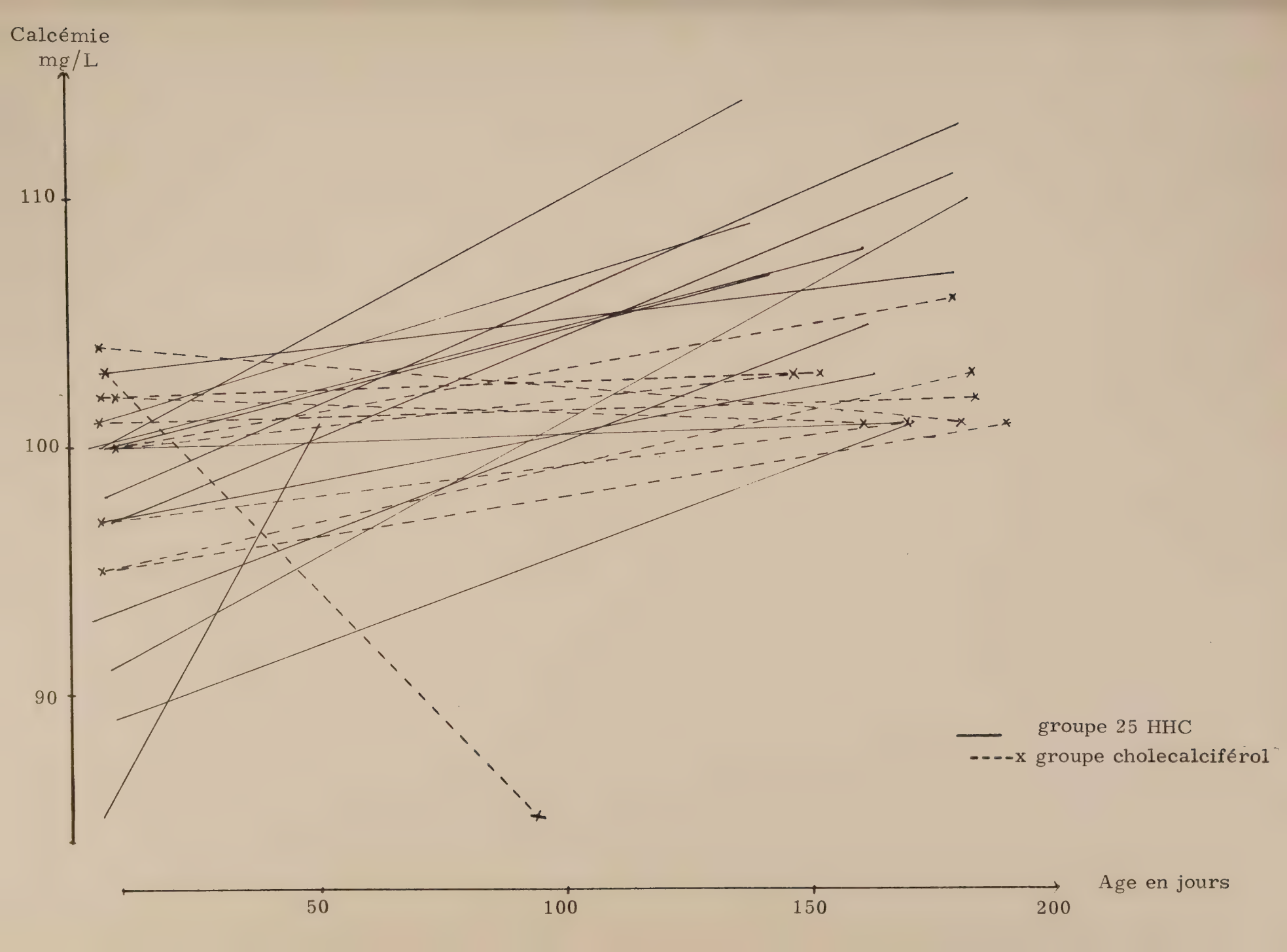
3.3.4.

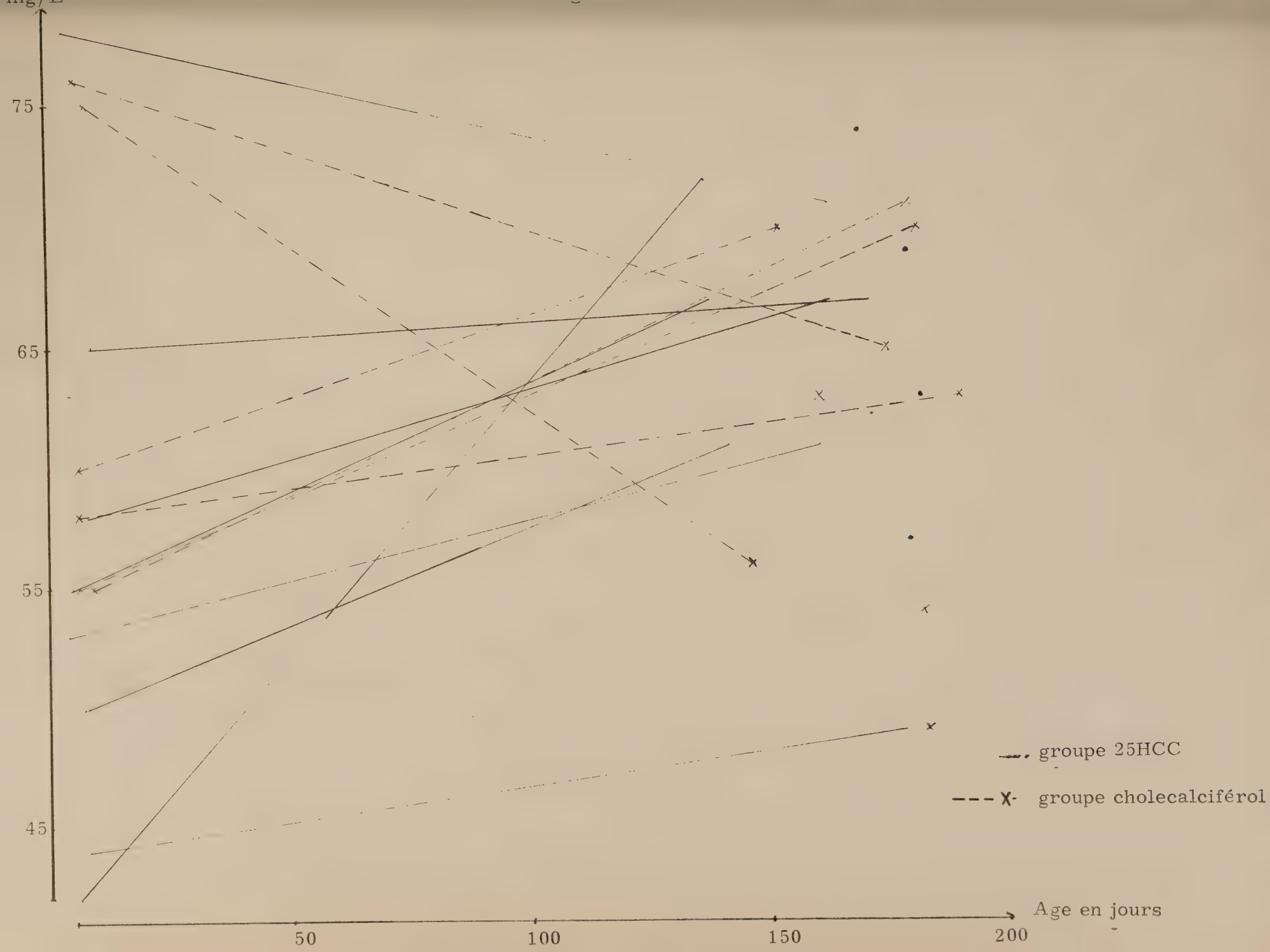
Ainsi, si le 25 hydroxycholecalciférol devait être utilisé en pédiatrie pour la prévention du rachitisme, ce serait à une dose plus faible, qu'il faudrait déterminer de façon très exacte, pour que la protection contre le rachitisme soit efficace, et qu'il n'y ait pas de risque d'hypercalcémie.

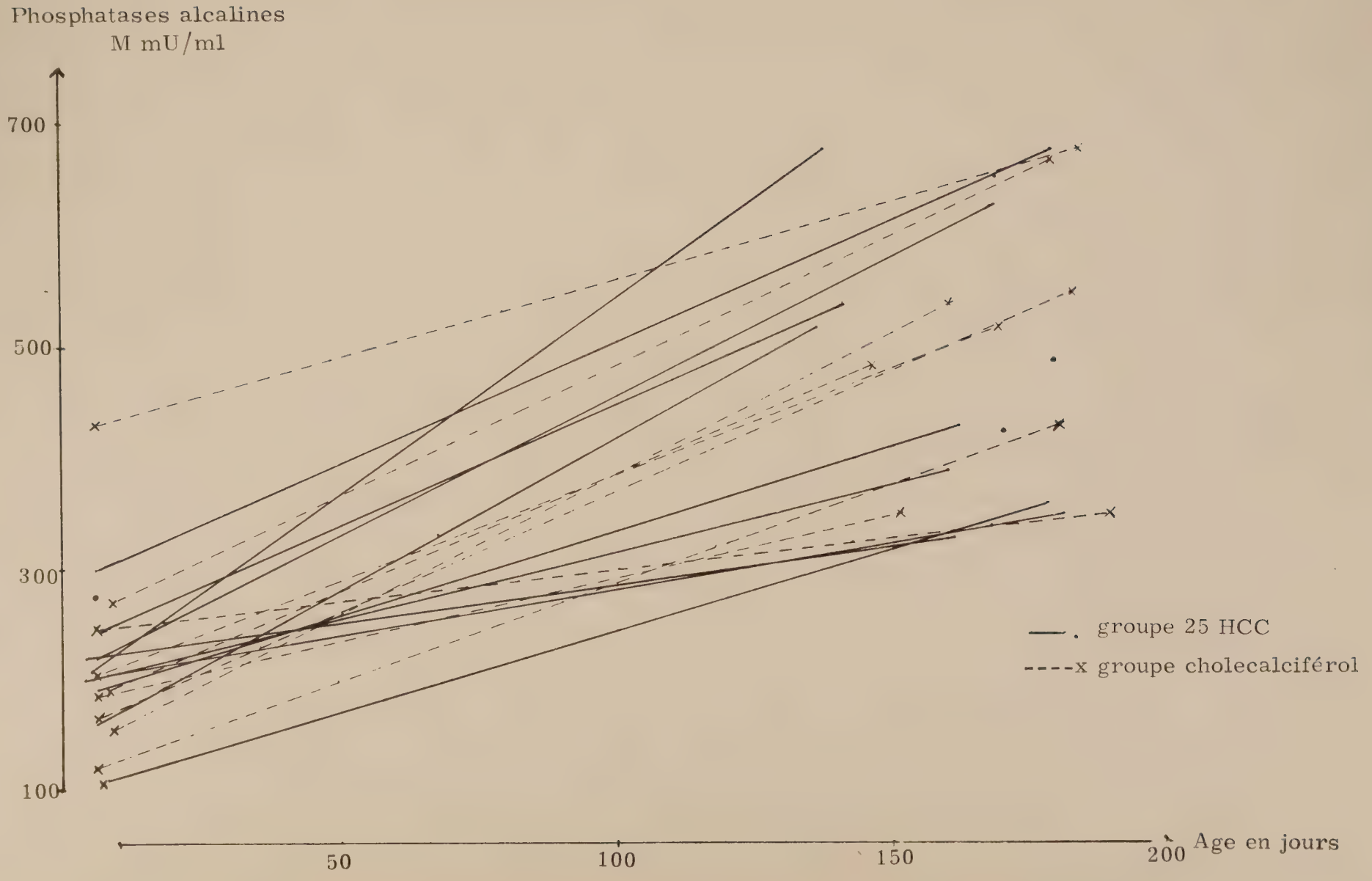
D'une manière générale, l'effet du 25 hydroxycholecalciférol sur la calcémie, d'une part semble ne pas dépendre d'un contrôle physiologique, d'autre part persiste longtemps quoique d'une façon variable d'un individu à l'autre. La prudence s'impose donc lors de son emploi en thérapeutique humaine.

°
° °


Calcémie
mg/L
115
110
105
100
95
0
50
100
150
Nombre de jours à
compter depuis
l'arrêt du traitement


Calcémie
mg/L
110
100
90
groupe 25 HHC
groupe cholecalciférol
Age en jours
50
100
150
200


mg/l
75
65
55
45
50
100
150
200
Age en jours
groupe 25HCC
groupe cholecalciférol


Phosphatases alcalines
M mU/ml
700
500
300
100
50
100
150
200
Age en jours
groupe 25 HCC
groupe cholecalciférol

groupe cholecalciférol

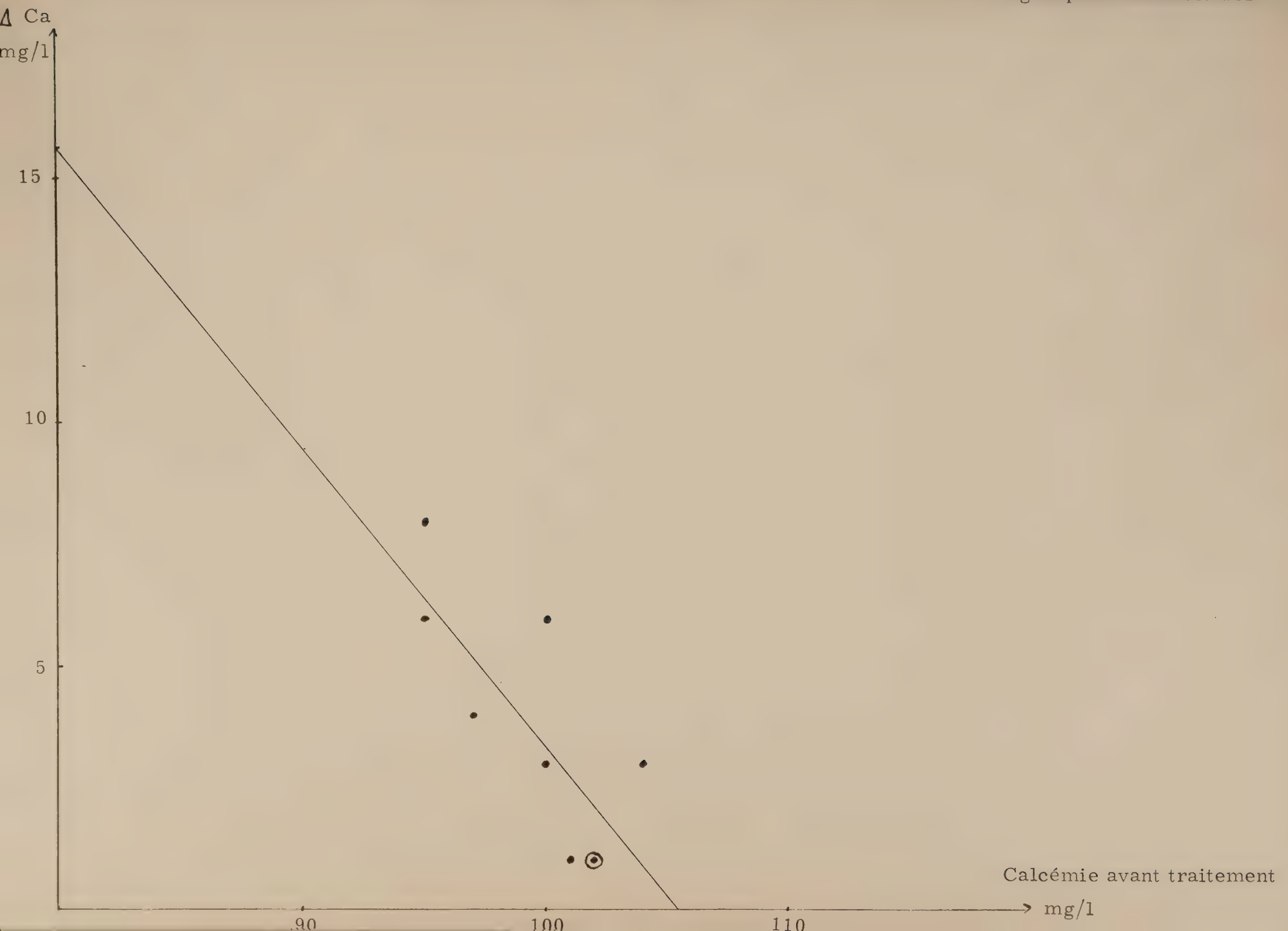
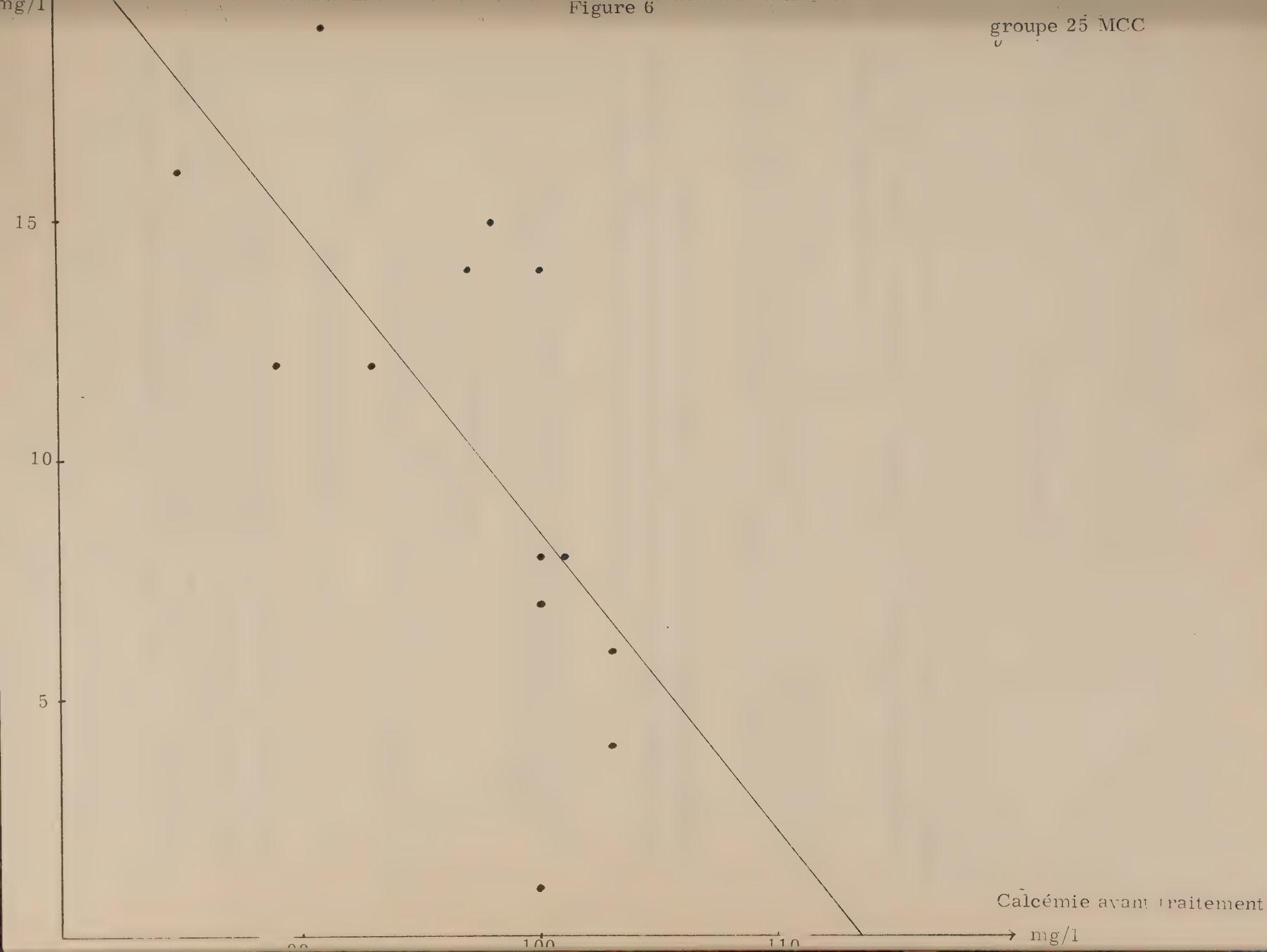


Figure 6

groupe 25 MCC



4. CONCLUSION

Nous avons étudié le rôle du cholecalciférol et celui du 25 hydroxycholecalciférol dans la prévention du rachitisme chez 23 enfants normaux pendant le premier semestre de leur vie.

Le cholecalciférol, à la dose de 600 unités internationales, soit 150 microgrammes de produit, par jour, assure la prévention du rachitisme.

Le 25 hydroxycholecalciférol, à la dose de 600 unités internationales, soit 100 microgrammes de produit par jour, assure une bonne protection contre le rachitisme, mais il provoque des hypercalcémies.

Nous avons pu décrire un certain nombre de caractères de l'hypercalcémie provoquée par le 25 hydroxycholecalciférol, dans ces conditions :

elle est inconstante et modérée,

elle est latente cliniquement,

elle est prolongée après l'arrêt du traitement par le 25 hydroxycholecalciférol,

elle est isolée et bénigne.

La raison de l'hypercalcémie n'a pas pu être élucidée. Nous avons envisagé deux hypothèses. La première est que la correspondance établie entre poids de produit et activité biologique du 25 hydroxycholecalciférol ne vaut pas pour l'enfant ; elle ne convient pas pour établir les posologies du 25 hydroxycho-

lecalciférol en pédiatrie. La deuxième est que, contrairement à l'effet du cholecalciférol sur la calcémie, celui du 25 hydroxycholecalciférol ne semble pas soumis à un mécanisme régulateur, dans lequel le taux de calcium sérique pourrait jouer un rôle.

En pratique, si le 25 hydroxycholecalciférol était employé en pédiatrie pour la prévention du rachitisme, ce serait à une dose plus faible, déterminée de façon très précise pour que la protection soit efficace, et qu'il n'y ait aucun risque d'hypercalcémie.

D'une manière plus générale, la prudence s'impose lorsque l'utilisation de ce produit en thérapeutique humaine.

°
° °

Vu, le Président de Thèse

Professeur FOURNIER

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur P. ROYER

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

5. BIBLIOGRAPHIE

1. AVIOLI. L.V. -

Absorption and metabolism of vitamin D_3 in man.
Amer. J. Clin. Nutr., 1969, 22, 437.

2. BALSAN. S., GUIVARCH. J., SACHS Ch. & GARABEDIAN M. -

25 hydroxycholecalciférol.
Effet d'une dose unique chez l'enfant normal.
Rev. Europ. Et. Clin. Biol., 1970, 15, 515.

3. -BALSAN S. -

25 hydroxycholecalciférol : effects in idiopathic vitamin D - resistant rickets.
VII. Europ. Sym. Calc. tissues Res., 1970, 4, 45.

4. BESSEY O.A., LOWRY O.H. & BROCK M.J. -

A method for serum alkaline phosphatase determination.
J. Biol. Chem., 1946, 164, 321.

5. BLUNT J.W., TANAKA A.Y. & DE LUCA H.F. -

The biological attivity of 25 hydroxycholecalciférol, a metabolite of vitamin D_3.
Proc. Nat. Acad. Sci., 1968, 61, 1503.

6. CAFFEY J. -

Pediatric X Ray Diagnosis.
5ème édition 1967
The year Book publishers, Chicago.

7. COMMITTEE ON NUTRITION. -

American Academy of Pediatric.
The prophylactic requirement and the toxicity of vitamin D
Pediatrics, 1963, 31, 512.

8. CUISINIER-GLEIZES P., GEORGE A., GIULIANO C. & MATHIEU H. -

Comparative effects of 25 -hydroxycholecalciférol and vitamin D_3 in thyroparathyroidectomized rats.
Rev. Europ. Et. Clin. Biol., 1971, 16, à paraître.

9. DE LUCA H. F. -

Mechanism of action and metabolic fate of vitamin D.
Vitam. and Horm., 1967, 25, 315.

10. DE LUCA H. F. -

Recent advances in the metabolism and function of vitamin D.
Fed. Proc., 1969, 28, 1678.

11. DIEHL H. & ELLINGBOE J. L. -

A method for serum calcium determination.
Analyt. Biochem., 1956, 28, 882.

12. EARP S. H., NEY R. L., GITELMANN H. J., RICHMANN R. & DE LUCA H. F. -

Effects of 25 hydroxycholecalciférol in familial vitamin D - resistant rickets.
New Engl. J. Med., 1970, 283, 627.

13. FISKE C. H. & SUBBAROW Y. -

The colorimetric determination of phosphorus.
J. Biol. Chem., 1925, 66, 375.

14. FOURMAN P. & ROYER P. -

Calcium et tissu osseux.
1970. Flammarion Ed.

15. GALLET J. P., LEMOIGNE A. & GRENET P. -

Conduite pratique de l'alimentation du nourrisson.
Feuill. Prat., 1968, 33, 443.

16. GREENBERG B. G., WINTERS R. W. & GRAHAM J. B. -

The normal range of serum inorganic phosphorus and its utility as a discriminant in the diagnosis of congenital hypophosphatemia.
J. Clin. Endocr., 1960, 20, 364.

17. GREULICH W. W. & PYLE S. I. -

Radiographic Atlas of skeletal development of the hand and wrist.
Oxford University Press., 1964, Second Edition

18. HORSTING M. & DE LUCA H. F. -

Feed-back control of 25 - hydroxycholecalciférol production.
Fed. Proc., 1970, 29, 542 (Abs).

19. LAWSON D. E. M., FRASER D. R., KODICEK E.; MORRIS H. R. & WILLIAMS D. H. -

Identification of 1 - 25 di hydroxycholecalciferol.
A new kidney hormone controlling calcium metabolism.
Nature, 1971, 230, 228.

20. LELONG M., COLIN J., PAUPE J., GENTIL CL., CANLORBE P. & HENNEMANNE G. -

Calcium et phosphore plasmatiques et urinaires au cours du rachitisme commun.
Sem. Hôp. Paris, 1961, 37, 529.

21. MALLET R. & REYROLE L. -

Rachitisme carentiel.
Rev. Prat., 1967, 17, 21.

22. MATHIEU H. -

Les hypocalcémies du nourrisson.
Vie. Méd., 1968, 49, 1715.

23. MELANCON M. J., MARK J. & DE LUCA H. F. -

Interrelation ships between thyrocalcitomin, parathyrofd hormone and vitamin D : control of serum calcium in hypervitaminosis D.
Endocrinology, 1969, 85, 704.

24. NORMAN W. A., MARK R., HAUSSLER Ph. D., ADAMS T. A., MYRTLE J. F., ROBERTS P. & HIBBERD KA. -

Basic studies on the mechanism of action of vitamin D.
Amer. J. Clin. Nutr., 1969, 22, 396.

25. OPPE T. E. & REDSTONE D. -

Calcium and phosphorus levels in healthy newborn infants given various types of milk.
Lancet, 1968, 1, 1045.

26. PAK C. Y. C., DE LUCA H. F., CHAVEZ de LOS RIOS J. M., SUDA T., RUSKIN B. & DELEA C. S. -

Treatment of vitamin D - resistant hypoparathyroidism with 25 hydroxycholecalciférol.
Arch. intern. Med., 1970, 126, 239.

27. PAK C. Y. C., DE LUCA H. F., CHAVEZ de LOS RIOS J. M. & SUDA T. -

Treatment of vitamin D resistance with 25 hydroxycholecalciférol.
Clin. Res., 1969, 17, 291.

28. POLONOVSKI C. & COLIN J. -

Explorations biologiques en pédiatrie.
Expansion scientifique française, Ed. 1963, Paris

29. PONCHON G. & DE LUCA H. F. -

The role of the liver in the metabolism of vitamin D.
J. Clin. Invest., 1969, 48, 1273.

30. Report of the Commission on Enzymes of the IVB. -

Comprehensive Biochemistry Elsevier Publishing Comp.
New-York, 1964.

31. ROYER P. -

Hypercalcémie et intoxication par la vitamine D.
Rev. Prat., 1970, 20, 2839.

32. ROYER P., MATHIEU H. & BALSAN S. -

Le calcium chez l'enfant.
Editions Sandoz, 1966.

33. SEELIG M. S. -

Vitamin D and cardiovascular, renal, and brain damage in infancy and childhood.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 1969, 147, 537.

34. STEARNS G. -

Early studies of vitamin D requirement during growth.
Amer. J. Publ. Hlth, 1968, 58, 2027.

35. SUDA T., DE LUCA H. F., SCHROES H. K., PONCHON G., TANAKA Y. & HOLICK M. F. -

21-25 dihydroxycholecalciferol. A metabolite of vitamin D_3 preferentially active on bone.
Biochemistry, 1970, 9, 2917.

36. TAYLOR A. N. & WASSERMAN R. H. -

Correlations between the vitamin D. induced calcium binding protein and intestinal absorption of calcium.
Fed. Proc., 1969, 28, 1834.

85. SUDA T., DE LUCA H. F., SCHNOES H. K., PONCHON G., TANAKA Y. & HOLICK M. F. -
21-25 dihydroxycholecalciferol. A metabolite of vitamin D_3 preferentially active on bone.
Biochemistry, 1970, 9, 2917.

86. TAYLOR A. N. & WASSERMAN R. H. -
Correlations between the vitamin D, induced calcium binding protein and intestinal absorption of calcium.
Fed. Proc., 1969, 28, 1834.